

Вплив метаболічної активності кишкової мікрофлори на тяжкість і тривалість ротавірусної діареї в дітей раннього віку

Н. В. Воробйова *, В. С. Д., О. В. Усачова ^{A, E, F}, Є. А. Сіліна ^{A, E}, О. О. Фурик ^{A, E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – визначити патогенетичну роль метаболічної активності кишкової мікрофлори у формуванні тяжкості та тривалості ротавірусної діареї в дітей раннього віку.

Матеріали та методи. Метаболічну активність кишкової мікрофлори в динаміці хвороби визначили в 60 дітей віком 1–24 місяці з ротавірусною інфекцією (РВІ), яких залучили у групу дослідження, шляхом детекції коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) у фекаліях (визначали абсолютну концентрацію (мкмоль/л) ацетату, пропіонату, бутирату, сумарну концентрацію КЖК і величину анаеробного індексу (AI) на другу – третю, п'яту та десятю добу РВІ). Високоєфективну рідинну хроматографію здійснили, застосувавши хроматограф LC MS Agilent 1260 Infinity HPLC System, США.

Результати. Від п'ятої доби РВІ при мінімально вираженому діарейному синдромі реєстрували вищий загальний пул КЖК і вищі значення AI, ніж при середньотяжкій і тяжкій діарейній (p < 0,05 на п'яту та десятю добу РВІ). Зі зниженням метаболічної активності цукролітичних кишкових бактерій асоціювалася більша тривалість діарейного синдрому в дітей: при діарейі ≤5 днів хворі на другу – третю добу мали в 2,4 раза вищі показники сумарного пулу КЖК, ніж при діарейі, що тривала ≥6 днів (p < 0,05). Ступінь зниження концентрації C3 і значень AI на другу – третю добу РВІ прямо корелював із тривалістю діарейі, що подовжувалася на одну добу при зниженні C3 на 20,6 мкмоль/л або зменшенні AI на 0,05.

Висновки. Вплив зниження метаболічної активності кишкової мікрофлори на виразність діарейі при РВІ у дітей раннього віку визначають, починаючи з п'ятої доби хвороби. Зниження концентрації пропіонату та значень AI на другу – третю добу хвороби є найбільш раннім предиктором тривалої діарейі при РВІ в дітей.

Ключові слова:

ротавірусна інфекція, інфекційна діарея, діти, ранній вік, кишкова мікрофлора, коротколанцюгові жирні кислоти, фактори ризику, прогноз.

Патологія. 2023. Т. 20, № 1(57). С. 63-68

*E-mail: natahich19881988@gmail.com

The influence of the metabolic activity of the intestinal microflora on the severity and duration of rotavirus diarrhea in early-aged children

N. V. Vorobiova, O. V. Usachova, Ye. A. Silina, O. O. Furyk

The aim is to determine the pathogenetic role of the metabolic activity of the intestinal microflora in the formation of the severity and duration of rotavirus diarrhea in early-aged children.

Materials and methods. 60 children aged 1–24 months with RVI were included in the research group. The metabolic activity of the intestinal microflora was determined by detecting short-chain fatty acids (SCFAs) in feces in the dynamics of the disease (the absolute concentration (μmol/l) of acetate, propionate, butyrate, the total concentration of SCFAs and the value of the anaerobic index (AI) on the 3rd, 5th and 10th days of RVI) using high-performance liquid chromatography with LC-MS chromatography Agilent 1260 Infinity HPLC System, USA.

Results. From the 5th day of RVI, with a minimally expressed diarrheal syndrome, a higher total pool of SCFA and higher AI values were observed than with moderate-severe and severe diarrhea (p < 0.05 on the 5th and 10th days of RVI). A longer duration of the diarrheal syndrome in children was associated with a decrease in the metabolic activity of sacrolytic intestinal bacteria: patients with diarrhea ≤5 days had 2.4 times higher indicators of the total pool of SCFA, than patients with the duration of diarrhea ≥6 days (p < 0.05). The degree of reduction in the concentration of C3 and the value of AI on the 2–3rd days of RVI was directly correlated with the duration of diarrhea, which increased by 1 day with a decrease in C3 by 20.6 μmol/l or a decrease in AI by 0.05.

Conclusions. The influence of the intestinal microflora metabolic deficiency on the severity of diarrhea in early-aged children manifests itself from the 5th day of illness. A decrease in the concentration of propionate and the value of AI on the 2–3rd days of the disease is the earliest indicator of prolonged diarrhea in children with RVI.

Key words:

viral infection, infectious diarrhea, children, early age, intestinal microflora, short-chain fatty acids, risk factors, prognosis.

Pathologia 2023; 20 (1), 63-68

Гострий гастроентерит залишається основною причиною захворюваності та смертності дітей раннього віку у всьому світі, спричиняючи щороку майже 1,34 млн або 15 % усіх летальних випадків у дітей віком до п'яти років. Серед збудників гострих кишкових інфекцій в останні роки переважають віруси, що викликають 70–80 % діарейних захворювань у дітей [1–3].

Серед вірусних збудників ротавірусної інфекції (РВІ) належить провідне місце, вона залишається най-

частішою причиною інфекційної діареї [4,5]. Ротавірус уражає тонкий кишечник, важливу ділянку колонізації мікробіоти. Складна система взаємодії ротавірусів і кишкової мікрофлори стала предметом вивчення в багатьох дослідженнях [6–8].

Підтверджено стійкі порушення і таксономічного складу, і різноманітності кишкової мікробіоти в дітей після РВІ, що може обтяжувати перебіг захворювання та спричиняти виникнення функціональних розладів

шлунково-кишкового тракту в період реконвалесценції [6,8,9].

Усі товстокишкові бактерії є облигатними й факультативними анаеробами, виробляють енергію в процесі бродіння. Представники мікрофлори нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) метаболізують вуглеводи й білки до коротколанцюгових жирних кислот (основні з них – ацетат (C2), пропіонат (C3) і бутират (C4)) і газів (H₂, CO₂, CH₄) [10,11].

Коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) – монокарбонові кислоти з довжиною ланцюга до 6 атомів вуглецю. Ацетат, пропіонат і бутират становлять 90–95 % загального пулу летких кислот, що містяться в товстому кишківнику [12]. Основне джерело КЖК – вуглеводи, але такі амінокислоти, як валін, лейцин та ізолейцин (продукти розпаду білків), у процесі метаболізму можуть перетворюватися на ізобутират, ізовалеріат та ізокапронову кислоту (розгалужені КЖК), що становлять лише 5 % загального пулу летких кислот [13–15].

Оскільки КЖК є основними метаболітами кишкових бактерій, відхилення їхнього рівня та спектра від норми може відбивати ступінь порушення мікрофлори кишечника в дітей із РВІ.

Мета роботи

Визначити патогенетичну роль метаболічної активності кишкової мікрофлори у формуванні тяжкості та тривалості ротавірусної діареї в дітей раннього віку.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 60 дітей віком 1–24 місяці, які перебували на грудному вигодовуванні, з РВІ: 38 (63,3 %) хлопців і 22 (36,7 %) дівчини. Пацієнти перебували на лікуванні в дитячому кишковому відділенні КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР. Критерії залучення в дослідження – госпіталізація в термін не пізніше ніж третя доба хвороби, виявлення антигену ротавірусу в фекаліях (за допомогою імунохроматографічного методу з використанням тест-систем СІТО TEST ROTA, Pharmasco); крім того, залучали тільки дітей, у яких із фекалій не виділено патогенну кишкову флору, не діагностовано вроджену та хронічну патологію ШКТ, вроджений чи набутий імунodefіцит.

З-поміж клінічних проявів хвороби найчастіше фіксували діарейний синдром (59 (98 %) дітей), лихоманку (51 (85 %) випадок) і блювання (37 (62 %) пацієнтів). Середня тривалість діареї становила 8,50 (6,50; 10,00) доби. Тяжкість перебігу ротавірусного гастроентериту визначали за 20-бальною шкалою Везікарі, згідно з якою 70,0 % дітей мали тяжкий перебіг РВІ, 23,3 % – середньотяжкий, 6,7 % – легкий. Базисне лікування в умовах стаціонара передбачало регідратаційну та дезінтоксикаційну терапію (орально та/або інфузійно), призначення сорбентів і пробіотиків.

У групу порівняння залучили 30 здорових дітей, репрезентативних за віком і статтю.

Метаболічну активність кишкової мікрофлори дослідили шляхом вивчення КЖК, детекцію яких здійснили методом високоефективної рідинної хрома-

тографії з використанням хроматографа LC MS Agilent 1260 Infinity HPLC System, США (Degasser, Bynary Pump, Autosampler, Thermostat Column Compartment), Agilent single-quadrupole mass spectrometer 6120 with electrospray ion-source з комп'ютерною підтримкою програм OpenLAB CDS Software.

У зразках фекалій визначали абсолютні концентрації (мкмоль/л) оцтової (C2), пропіонової (C3) та масляної (C4) кислот, після чого обчислювали їхню сумарну концентрацію та значення анаеробного індексу (AI), який відбиває ступінь анаеробіозу середовища в нижніх відділах кишківника. AI визначали за формулою: $AI = (KC3 + KC4) / KC2$, де KC2 – концентрація оцтової кислоти (C2), мкмоль/л; KC3 – концентрація пропіонової кислоти (C3), мкмоль/л; KC4 – концентрація масляної кислоти (C4), мкмоль/л. Дослідження здійснили в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету на базі кафедри фізикоїдної хімії (зав. кафедри – А. Г. Каплаушенко).

Дітям основної групи визначення КЖК здійснили тричі в динаміці хвороби (на другу – третю, п'яту та десяту добу РВІ), здоровим дітям – одноразово. Показники здорових дітей групи порівняння визначили як фізіологічні для цього віку.

Дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації. Всі батьки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистично результати опрацювали за допомогою програми Statistica for Windows 13 (StatSoftInc., ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Оскільки розподіл даних відрізнявся від нормального, використали непараметричні методи. Кількісні значення наведено як медіана (Me) та міжквартильний розмах (IQR: Q25–Q75). Для порівняння двох незалежних груп застосували U критерій Манна–Вітні. Під час заставлення показників понад двох груп використали тест Краскела–Волліса. Нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. Напрямок, силу кореляційних зв'язків (R) та їхню достовірність визначали методом кореляційного аналізу Спірмена. Для оцінювання залежності між показниками застосували регресійний аналіз. Для встановлення прогностичного впливу показників метаболічної активності кишкової мікрофлори на тривалість діарейного синдрому використали парну лінійну регресію з обчисленням параметрів моделі методом найменших квадратів. Якщо між показниками виявляли статистично значущий кореляційний зв'язок, для кожного з факторів будували прогностичну модель парної лінійної регресії. В кожному конкретному випадку обирали кращий варіант регресійного рівняння, який визначали за коефіцієнтом детермінації R². Рівняння регресії мали вигляд $y = a + b \times x$, де y – передбачуване значення залежної змінної (тривалість ротавірусної діареї), x – фактичне значення незалежної змінної (предиктора), a і b – коефіцієнти (константи).

Результати

Оцінювання метаболічної активності кишкової мікрофлори показало значне зниження концентрацій усіх КЖК та їхнього сумарного пулу в фекаліях дітей на всіх етапах перебігу РВІ (рис. 1) з більш виразним

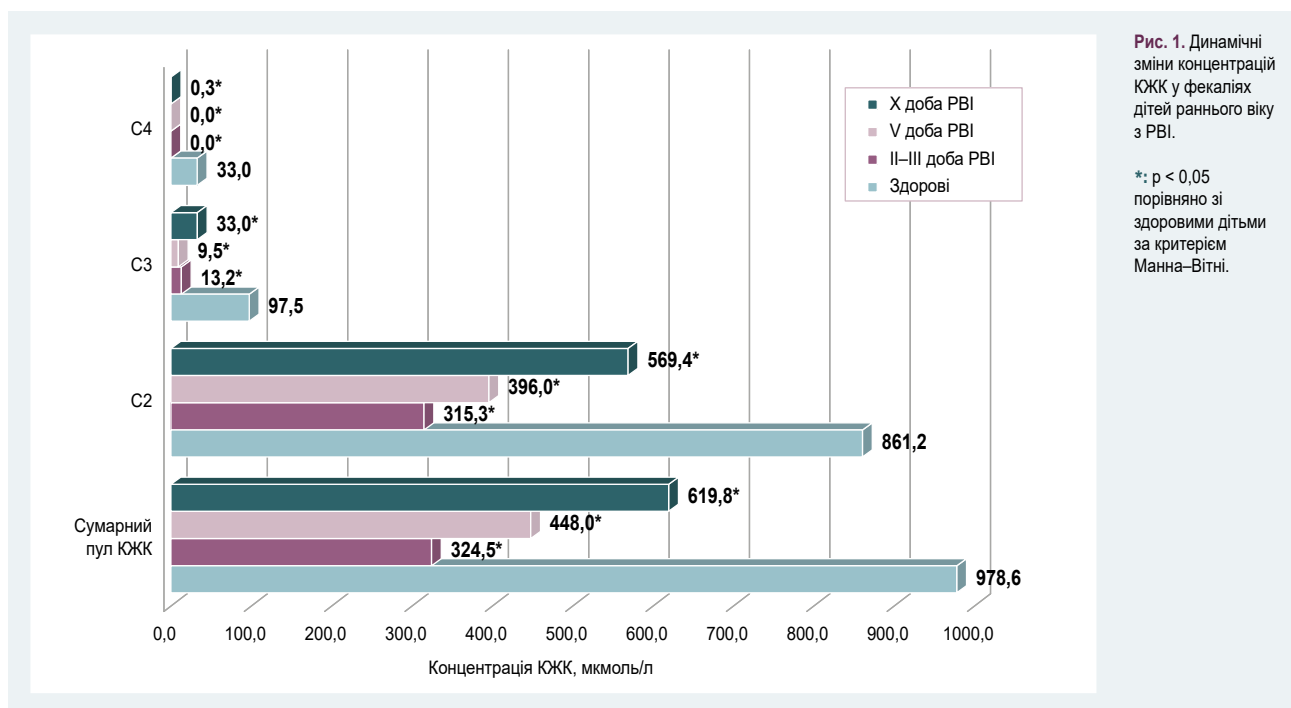


Рис. 1. Динамічні зміни концентрацій КЖК у фекаліях дітей раннього віку з РВІ.

*: $p < 0,05$ порівняно зі здоровими дітьми за критерієм Манна-Вітні.

дефіцитом кишкових метаболітів у гострий період хвороби, певним підвищенням показників у реконвалесцентний період, але без наближення до норми ($p < 0,05$ порівняно зі здоровими дітьми). Це свідчить про зниження інтегральної ферментативної активності кишкових бактерій у дітей із РВІ.

Крім того, при РВІ в дітей визначили вірогідне зниження показників АІ – в 5,0 і 2,2 раза менше за нормальні вікові значення в гострий період хвороби (на другу – третю та п'яту добу) та в реконвалесцентний період (на десятю добу) відповідно (0,04 (0,01; 0,11) та 0,04 (0,01; 0,10) проти 0,20 (0,11; 0,34) відповідно, $p < 0,01$).

Надалі виявили, що від ступеня функціонального дефіциту й структурного дисбалансу кишкової мікрофлори залежали виразність і тривалість ротавірусної діареї. Зазначимо, що вплив цих порушень спостерігали тільки з п'ятої доби хвороби. В ранні терміни перебігу не виявили статистично значущу різницю концентрацій КЖК і значень АІ в дітей із різною добовою частотою діареї. Так, на п'яту добу РВІ частота рідких випорожнень мала зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з сумарною фекальною концентрацією КЖК ($r = -0,41$, $p < 0,05$), концентраціями С2 ($r = -0,37$, $p < 0,05$) і С3 ($r = -0,45$, $p < 0,05$).

Виявили, що у хворих із найменшою добовою частотою рідких випорожнень (1–3 рази) сумарний пул КЖК в 1,6 і 2,5 раза перевищував показник дітей із середньою (4–5 разів) та значною (6 і більше разів) виразністю діареї відповідно ($p < 0,05$) (табл. 1). Різниця за концентрацією С2 майже ідентична в названих групах пацієнтів ($p < 0,05$). Особливу увагу привернула концентрація С3, що в пацієнтів із мінімально вираженим діарейним синдромом була в 5,5 раза вищою, ніж у дітей із добовою частотою діареї >4 рази ($p < 0,05$).

Проаналізувавши вплив структурного дисбалансу кишкового мікробіоценозу на виразність ротавірусної

діареї в період розпаду хвороби, зауважимо: в групі пацієнтів із максимальною добовою частотою випорожнень (≥ 6 разів) АІ мав найнижчі значення та становив 1/7 від показників здорових дітей ($p < 0,01$). Це свідчить про істотні порушення структурної рівноваги мікрофлори кишечника в бік зниження її анаеробіозу при тяжкій ротавірусній діареї.

За даними, що наведені в таблиці 2, на початку другого тижня хвороби мінімальні прояви діареї (1–3 рази на добу) й нормалізація випорожнень супроводжувалися вдвічі вищою загальною концентрацією КЖК і рівнем С2 у фекаліях порівняно з пацієнтами з виразним діарейним синдромом (>4 рази на добу). У дітей із виразною діареєю серед всіх метаболітів кишкової мікрофлори найбільше знижувалася концентрація С3 ($p < 0,05$); це свідчило про збереження значного пригнічення її продуцентів у цей строк хвороби. Крім того, в пацієнтів цієї групи визначили збереження та поглиблення структурних порушень кишкового мікробіоценозу. Зокрема, встановили зниження АІ понад у 5 разів щодо показника дітей із мінімальними проявами діареї (1–3 рази на добу) ($p < 0,05$), в 11,1 раза щодо параметра здорових дітей відповідного віку ($p < 0,05$).

Аналіз результатів показав, що зі зниженням метаболічної активності та структурними порушеннями кишкової мікробіоти вже на ранніх стадіях РВІ асоціювалася більша тривалість діареї. Так, виявили зворотні кореляційні зв'язки середньої сили між тривалістю діарейного синдрому та фекальною концентрацією С3, значенням АІ ($r = -0,59$ та $r = -0,64$, $p < 0,05$ на другу – третю добу РВІ відповідно).

За даними, що наведені в таблиці 3, діти з нетривалим діарейним синдромом (≤ 5 діб) мали в 2,4 і 1,4 раза вищі значення загальної концентрації КЖК на другу – третю та п'яту добу хвороби відповідно, ніж пацієнти, в яких рідкі випорожнення продовжувалися

Таблиця 1. Порівняльна характеристика виразності ротавірусної діареї на п'яту добу хвороби залежно від показників метаболічної активності кишкової мікрофлори (n = 60), Ме (Q25; Q75)

Метаболіт кишкової мікрофлори, одиниці вимірювання	Здорові діти	Частота випорожнень на добу			p Краскела-Волліса	
		1–3 рази (n = 27)	4–5 разів (n = 23)	≥6 разів (n = 10)		
Сумарний пул КЖК, мкмоль/л	978,60 (681,83; 1286,05)	492,69 (403,00; 651,52)] ^{1,2}	306,32 (130,08; 711,92)	199,20 (139,77; 597,71)	0,0262	
Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова (C2)	861,17 (606,26; 993,61)	442,05 (388,56; 611,68) ²	297,03 (127,57; 704,29)	194,46 (135,77; 593,04)	0,0319
	Пропіонова (C3)	97,49 (74,73; 183,85)	37,97 (5,68; 97,95) ¹	4,90 (0,00; 22,80)	8,16 (4,00; 12,21)	0,0365
	Масляна (C4)	32,99 (14,43; 53,21)	0,00 (0,00; 6,57)	0,00 (0,00; 1,33)	0,00 (0,00; 0,00)	0,3144
Анаеробний індекс	0,20 (0,11; 0,34)	0,065 (0,010; 0,226)	0,05 (0,010; 0,084)	0,029 (0,008; 0,055)	0,1631	

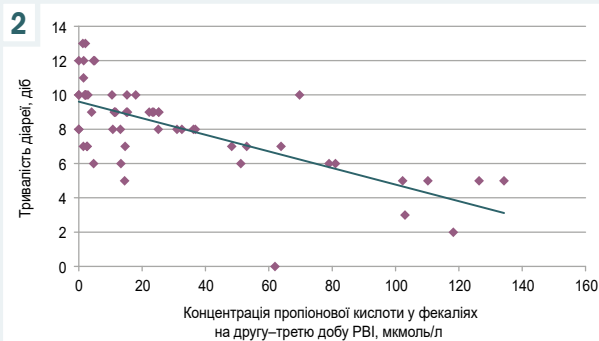
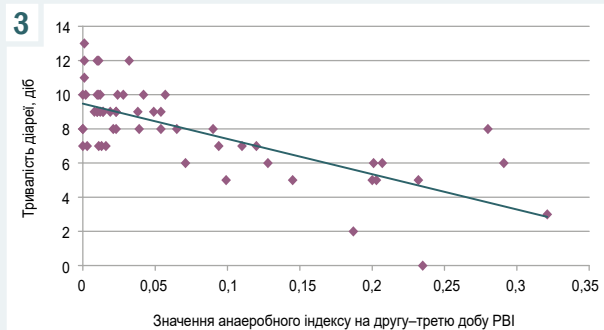
1: p < 0,05 порівняно з другою групою; 2: p < 0,01 порівняно з третьою групою.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика виразності діарейного синдрому на десяту добу РВІ залежно від показників метаболічної активності кишкової мікрофлори (n = 60), Ме (Q25; Q75)

Метаболіт кишкової мікрофлори, одиниці вимірювання	Здорові діти	Частота випорожнень на десяту добу РВІ			p Манна-Вітні	
		1–3 рази (n = 46)	4–5 разів (n = 14)			
Сумарний пул КЖК, мкмоль/л	978,60 (681,83; 1286,05)	640,08 (379,01; 811,19)	335,03 (232,23; 747,37)		0,107874	
Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова (C2)	861,17 (606,26; 993,61)	577,91 (358,65; 763,09)	292,10 (230,80; 698,43)		0,180750
	Пропіонова (C3)	97,49 (74,73; 183,85)	33,68 (17,13; 85,00)	5,99 (0,00; 42,56)		0,010991
	Масляна (C4)	32,99 (14,43; 53,21)	0,13 (0,00; 4,12)	0,37 (0,00; 1,43)		0,595883
Анаеробний індекс	0,20 (0,11; 0,34)	0,093 (0,032; 0,214)	0,018 (0,004; 0,146)		0,047905	

Таблиця 3. Порівняльна характеристика тривалості ротавірусної діареї в дітей раннього віку залежно від показників метаболічної активності кишкової мікрофлори в гострий період хвороби (n = 60), Ме (Q25; Q75)

Доба РВІ	Метаболіт кишкової мікрофлори, одиниці вимірювання	Тривалість діареї, днів		p Манна-Вітні	
		<6 днів (n = 46)	≥6 днів (n = 14)		
Друга – третя	Сумарний пул КЖК, мкмоль/л	749,68 (331,00; 1402,70)	316,28 (249,29; 542,85)	0,04290	
	Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова (C2)	631,42 (267,90; 1229,69)	315,27 (224,54; 472,19)	0,07142
		Пропіонова (C3)	118,26 (61,97; 126,40)	4,68 (1,43; 15,39)	0,00002
		Масляна (C4)	0,03 (0,00; 1,13)	0,00 (0,00; 0,00)	0,11390
	Анаеробний індекс	0,145 (0,100; 0,187)	0,013 (0,003; 0,057)	0,00060	
П'ята	Сумарний пул КЖК, мкмоль/л	569,42 (492,69; 1081,11)	393,94 (172,54; 581,20)	0,00679	
	Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова (C2)	428,85 (396,02; 896,55)	388,17 (158,46; 543,98)	0,04931
		Пропіонова (C3)	124,70 (97,95; 184,56)	6,22 (2,16; 22,80)	0,00002
		Масляна (4)	6,18 (0,00; 6,57)	0,00 (0,00; 1,10)	0,16469
Анаеробний індекс	0,226 (0,206; 0,268)	0,026 (0,007; 0,077)	0,00022		

**Рис. 2.** Залежність тривалості діарейного синдрому від фекальної концентрації C3 на другу – третю добу РВІ в дітей раннього віку (R Спірмена = -0,59, p < 0,05, n = 58).**Рис. 3.** Залежність тривалості діарейного синдрому від значень анаеробного індексу на другу – третю добу РВІ в дітей раннього віку (R Спірмена = -0,64, p < 0,05, n = 57).

6 днів і більше (p < 0,05). У цих групах пацієнтів виявили вірогідну різницю за концентраціями C2 (p < 0,05 на п'яту добу РВІ) та C3, яка в дітей із короткотривалою діареєю (≤5 днів) на другу – третю та п'яту добу РВІ відповідала віковій нормі та в 25 і 20 разів відповідно пе-

ревищувала показники пацієнтів із тривалою діареєю (p < 0,01). Крім того, у хворих цієї групи від перших днів хвороби (на другу – третю добу) та в період її розпаду (на п'яту добу) зафіксували нормальні показники AI, що в 11,1 і 8,7 раза відповідно перевищували значення

AI дітей із тривалою діареєю ($p < 0,01$). Це є ознакою того, що в пацієнтів немає істотних структурних порушень кишкового мікробіоценозу.

Оскільки ступінь зниження фекальної концентрації C3 і значення AI – найбільш ранні та чутливі маркери тривалої ротавірусної діареї (коефіцієнт детермінації $R^2 > 0,5$), надалі ці показники використали для визначення прогностичного впливу функціональних, структурних порушень мікрофлори кишківника в ранньому терміні PBI на тривалість діарейного синдрому.

Залежність тривалості ротавірусної діареї від фекальної концентрації C3 на другу – третю добу хвороби в дітей раннього віку ($r = -0,59$, $p < 0,05$) можна описати рівнянням парної лінійної регресії (рис. 2):

$$y = 9,61 - 0,048x,$$

де y – тривалість діареї (дів), x – фекальна концентрація C3 на другу – третю добу PBI (мкмоль/л).

За цим рівнянням, при зниженні фекальної концентрації C3 на другу – третю добу хвороби на 20,6 мкмоль/л тривалість діареї збільшується на 1 добу. Концентрація C3 визначає 50 % дисперсії значень тривалості діареї.

Статистично значущий зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між тривалістю діареї та значенням AI на другу – третю добу PBI ($r = -0,64$, $p < 0,05$) можна описати таким рівнянням лінійної парної регресії:

$$y = 9,47 - 20,65x,$$

де y – тривалість діареї (дів), x – значення AI на другу – третю добу PBI.

Ця залежність наведена на рис. 3: при зниженні AI на 0,05 слід очікувати збільшення тривалості діареї на 1 добу. Величина AI визначає 52 % дисперсії значень тривалості діареї.

Обговорення

У результаті дослідження встановили вірогідне зниження рівня окремих КЖК та їхнього загального пулу на всіх етапах хвороби з більш виразним зменшенням рівнів пропіонату й бутирату, а також значуще зниження AI ($p < 0,01$).

Оскільки, як відомо, продуцентами C2 є облигатні анаероби, факультативні анаероби, а також деякі аероби, а C3 й C4 – метаболіти тільки облигатних анаеробів приєпителіального шару мікробної кишкової біоплівки [11], значно нижчий ступінь зниження абсолютних концентрацій C2 порівняно з C3, C4 та, відповідно, зниження значень AI пов'язані з пригніченням анаеробів біоплівки кишечника (*Bacteroidetes*, *Prevotella* та *Veillonella spp.*, *Propionibacterium shermanii*, *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Bacteroides*, *Megasphaera*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Faecalibacterium*) [14, 16] та збільшенням у структурі його мікробіоценозу представників аеробної мікрофлори, зокрема умовнопатогенних бактерій (як-от *E. coli*, *Proteus*, *Staphylococcus* тощо), які в більшій мірі продукують C2, протягом усього перебігу PBI в дітей раннього віку.

Повідомляли про наявність зв'язку метаболічної активності кишкової мікробіоти з особливостями клінічного перебігу PBI у дітей [17–19]. Так, у роботі В. А. Babayeva et al. показано зворотну кореляцію між ступенем тяжкості ротавірусного гастроентериту й концентраціями C2 ($p < 0,05$), C3 ($p < 0,05$), C4 ($p < 0,01$), а також загальним пулом КЖК у фекаліях ($p < 0,05$) [17]. У дослідженні І. І. Незгоди, О. М. Науменко та ін. найвищі рівні пропіонової кислоти зафіксовано при легкій формі PBI, а середньотяжкий перебіг асоціювався з достовірно нижчими концентраціями пропіонату ($p < 0,05$) [18].

Під час нашого дослідження виявили вплив структурних і функціональних змін кишкової мікробіоти на виразність і тривалість ротавірусної діареї в дітей раннього віку.

Один із механізмів такого впливу можна пояснити накопиченням олігоцукридів у просвіті кишечника внаслідок недостатньої їх ферментації кишковою мікрофлорою з підтриманням надалі осмотичного компонента діареї. Так, у попередньому дослідженні показано наявність зворотної кореляції між загальною кількістю кишкових метаболітів (КЖК), величиною AI та рівнем нерозщеплених цукрів у фекаліях у гострий період PBI [20].

Отже, результати цього дослідження та відомості наукової літератури доводять, що зниження метаболічної активності бактерій кишківника та зміни інфраструктури кишкової мікробіоти спричиняють накопичення нерозщеплених олігоцукридів у просвіті кишківника, підвищення в ньому осмотичного тиску, створюючи патогенетичне підґрунтя для виникнення та підтримання діарейного синдрому при PBI.

Крім того, масляна кислота й інші КЖК є стимуляторами абсорбції NaCl колоноцитами. Взаємодіючи з двома транспортними системами щіткової облямівки кишечника (Cl-/HCO₃⁻ і Na⁺/H⁺ та Cl-/бутират і Na⁺/H⁺), КЖК зумовлюють підвищення всмоктування води й електролітів, знижуючи осмотичний тиск кишкового вмісту та сприяючи збереженню рідини в просвіті кишківника [18]. Отже, дефіцитом КЖК можна пояснити триваліший діарейний синдром при ротавірусному гастроентериті в дітей.

Оскільки зниження рівня пропіонату та значень AI – найбільш ранні маркери тривалого діарейного синдрому в дітей, пропонуємо визначення саме цих показників у ранні терміни хвороби для прогнозування тривалості діареї при PBI.

Висновки

1. Вплив зниження метаболічної активності кишкової мікрофлори на виразність діареї при PBI в дітей виявляють, починаючи з п'ятої доби хвороби, за зниженням в 1,6 та 2,5 раза загального пулу КЖК у дітей із максимально вираженою діареєю (6 і більше разів на добу) щодо показників хворих із середньою (4–5 разів) і мінімальною (1–3 рази) її виразністю ($p < 0,05$). Ці закономірності зберігалися на десятю добу перебігу PBI.

2. Для прогнозування тривалості діарейного синдрому в дітей раннього віку з ротавірусним гастроентеритом доцільно в перші дні хвороби визна-

чати фекальні концентрації КЖК, зокрема ацетату, пропіонату та бутирату, й обчислювати величину AI. Тривалість діареї рекомендовано розраховувати за формулами:

• $y = 9,61 - 0,048x$, де y – тривалість діареї (діб), x – концентрація СЗ у фекаліях на другу – третю добу РВІ, мкмоль/л;

• $y = 9,47 - 20,65x$, де y – тривалість діареї (діб), x – значення AI на другу – третю добу РВІ.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення ступеня виразності порушень метаболічної активності кишкової мікрофлори в хворих на РВІ дітей залежно від віку та наявної коморбідної патології.

Подяка

Автори висловлюють подяку доценту кафедри фізіології хімії Запорізького державного медичного університету Б. О. Варинському за допомогу в здійсненні дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.01.2023

Після доопрацювання / Revised: 24.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 02.03.2023

Відомості про авторів:

Воробйова Н. В., аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7610-8067

Усачова О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0250-1223

Сіліна Є. А., канд. мед. наук, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3199-9297

Фурик О. О., д-р мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-5196-7698

Information about authors:

Vorobiova N. V., PhD student of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Usachova O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Silina Ye. A., PhD, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Furik O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

References

- Abdoli, A., & Maspi, N. (2018). Commentary: Estimates of Global, Regional, and National Morbidity, Mortality, and Aetiologies of Diarrhoeal Diseases: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Frontiers in medicine*, 5, 11. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00011>
- Fernandez-Cassi, X., Martínez-Puchol, S., Silva-Sales, M., Comejo, T., Bartolome, R., Bofill-Mas, S., & Girones, R. (2020). Unveiling Viruses Associated with Gastroenteritis Using a Metagenomics Approach. *Viruses*, 12(12), 1432. <https://doi.org/10.3390/v12121432>
- GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(11), 1211-1228. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30362-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30362-1)
- Badur, S., Öztürk, S., Pereira, P., AbdelGhany, M., Khalaf, M., Lagoubi, Y., Ozudogru, O., Hanif, K., & Saha, D. (2019). Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 15(11), 2754-2768. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1603984>
- Fischer, T. K., Rasmussen, L. D., & Fonager, J. (2019). Taking gastro-surveillance into the 21st century. *Journal of clinical virology*, 117, 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.05.013>
- Sohail, M. U., Al Khatib, H. A., Al Thani, A. A., Al Ansari, K., Yassine, H. M., & Al-Asmakh, M. (2021). Microbiome profiling of rotavirus infected children suffering from acute gastroenteritis. *Gut pathogens*, 13(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00411-x>
- Engevik, M. A., Banks, L. D., Engevik, K. A., Chang-Graham, A. L., Perry, J. L., Hutchinson, D. S., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., & Hyser, J. M. (2020). Rotavirus infection induces glycan availability to promote ileum-specific changes in the microbiome aiding rotavirus virulence. *Gut microbes*, 11(5), 1324-1347. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1754714>
- Kim, A. H., Hogarty, M. P., Harris, V. C., & Baldridge, M. T. (2021). The Complex Interactions Between Rotavirus and the Gut Microbiota. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 586751. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586751>
- Mathew, S., Smatti, M. K., Al Ansari, K., Nasrallah, G. K., Al Thani, A. A., & Yassine, H. M. (2019). Mixed Viral-Bacterial Infections and Their Effects on Gut Microbiota and Clinical Illnesses in Children. *Scientific reports*, 9(1), 865. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37162-w>
- Blaak, E. E., Canfora, E. E., Theis, S., Frost, G., Groen, A. K., Mithieux, G., Nauta, A., Scott, K., Stahl, B., van Harselaar, J., van Tol, R., Vaughan, E. E., & Verbeke, K. (2020). Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Beneficial microbes*, 11(5), 411-455. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0057>
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 57(1), 1-24. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
- Tsukuda, N., Yahagi, K., Hara, T., Watanabe, Y., Matsumoto, H., Mori, H., Higashi, K., Tsuji, H., Matsumoto, S., Kurokawa, K., & Matsuki, T. (2021). Key bacterial taxa and metabolic pathways affecting gut short-chain fatty acid profiles in early life. *The ISME journal*, 15(9), 2574-2590. <https://doi.org/10.1038/s41396-021-00937-7>
- Harris, H. C., Morrison, D. J., & Edwards, C. A. (2021). Impact of the source of fermentable carbohydrate on SCFA production by human gut microbiota *in vitro* – a systematic scoping review and secondary analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*, 61(22), 3892-3903. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1809991>
- Rios-Covian, D., Salazar, N., Gueimonde, M., & de Los Reyes-Gavilan, C. G. (2017). Shaping the Metabolism of Intestinal *Bacteroides* Population through Diet to Improve Human Health. *Frontiers in microbiology*, 8, 376. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00376>
- Diether, N. E., & Willing, B. P. (2019). Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet-Microbe-Host Interaction. *Microorganisms*, 7(1), 19. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010019>
- Rios-Covian, D., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., Gueimonde, M., de Los Reyes-Gavilan, C. G., & Salazar, N. (2016). Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Frontiers in microbiology*, 7, 185. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>
- Babayeva, B. A., & Valiyeva, K. T. (2019). [Diagnostic value the short chain fatty acids at viral diarrheas at children of the first year of life]. *Azerbaijan Journal of Perinatology and Pediatrics*, 5(1), 61-64. <https://doi.org/10.28942/jpp.v5i1.85>
- Nezhoda, I. I., Naumenko, O. M., & Nikulchenko, O. V. (2019). Letki zhymni kysloty yak metabolichni markery porushennia mikrobiotsenozy kyshechnyku pry rotavirusnii infektsii u ditei [Volatile fatty acids as metabolic markers of intestinal microbiocenosis in children with rotavirus infection]. *Infektsiini khvoroby*, (3), 24-32 [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.3.10632>
- Ivanko, O. H., & Bilykh, V. M. (2022). Fekalni kontsentratsii molochnoi kysloty ta korotkolantsiuhovykh zhymnykh kyslot u ditei rannoho viku, hospitalizovanykh v infektsiino-diahnostychnyi statsionar iz diareieiu [Fecal concentrations of lactic acid and short-chain fatty acids in young children hospitalized in an infectious-diagnostic hospital with diarrhea]. *Zaporozhye medical journal*, 24(3), 332-337. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.247605>
- Vorobiova, N. V., Usachova, O. V., & Kaplaushenko, A. H. (2021). Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Zaporozhye medical journal*, 23(5), 683-690. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231265>